Aus der Universitäts-Frauenklinik
(Direktor: Geheimrat E. Kehrer) Marburg (Lahn).

Zur Frage der hormonalen Sterilisierung nach Haberlandt.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Ruth Scheifler aus Liegnitz.

Marburg 1935.

Druck von Bruno Schneider, Buchdruckerei, Liegnitz, Prinzenstraße 4.

Aus der Universitäts-Frauenklinik
(Direktor: Geheimrat E. Kehrer) Marburg (Lahn).

Zur Frage der hormonalen Sterilisierung nach Haberlandt.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Ruth Scheifler aus Liegnitz.

Marburg 1935.

Druck von Bruno Schneider, Buchdruckerei, Liegnitz, Prinzenstraße 4.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 4. März 1935.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Prof. Dr. Neumann
Korreferent: Geheimrat Prof. Dr. Kehrer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554421_0174

Gliederung.

A. Einleitung: Entstehung und Aufbau des Corpus luteum . . Seite 7
B. Physiologie des Corpus luteum.
I. Der Corpus luteum Wirkstoff . . . . . „ 8
II. Biologische Wirkung des Corpus luteum Wirkstoffes . . „ 9
a. Schwangerschaftsvorbereitung und Schwangerschaftserhaltung . . . . . „ 9
b. Ovulationshemmung . . . . . „ 11
c. Sterilisierung . . . . . „ 14
C. Eigene Versuche . . . . . „ 21
I. Transplantationsversuche . . . . . „ 21
II. Injektionsversuche . . . . . „ 23
a. Ovarialopton Merck . . . . . „ 23
b. Luteoglandol La Roche . . . . . „ 25
c. Sistomensin Ciba . . . . . „ 26
d. Luteogan Henning . . . . . „ 29
e. Luteohormon oder Proluton Schering und Kahlbaum . „ 30
D. Schlußbetrachtungen . . . . . „ 32
E. Literaturverzeichnis . . . . . „ 35
Lebenslauf . . . . . „ 40

A. Entstehung und Aufbau des Corpus luteums.

Ist ein Graaf'scher Follikel geplatzt, so findet in kurzer Zeit eine Umwandlung sämtlicher Zellelemente des Follikels statt, wodurch aus dem Follikel eine Drüse mit innerer Sekretion wird: das Corpus luteum. Grundlegende Arbeiten über Entstehung und Aufbau des Corpus luteum sind von Robert Meyer (1911, 1913), von Wallert (1915), L. Fränkel (1924, 1926) und von Robert Schröder (1926) veröffentlicht worden.

Die Membrana granulosa eines frisch geplatzten Follikels legt sich in Falten, und in der Theca int. nehmen die Zellen durch Aufnahme von Lipoiden und spez. Fermenten an Volumen zu. Zu gleicher Zeit wachsen die stark gefüllten Thecapapillaren bis zur Membrana granulosa vor. Diese Capillaren verzweigen sich und umspinnen eine jede Granulosazelle. Dabei vermehren sich die Granulosazellen und vergrößern sich bis aufs Vierfache ihrer früheren Größe. Auch ihre Kerne vergrößern und verändern sich. Robert Meyer hat dieses Stadium das Proliferationsstadium des Corpus luteum genannt. Mit denen von der Teca int. aus sprossenden Capillaren sind nach Ansicht von Robert Meyer (1911, 1913) Bindegewebssprossen bis zur Granulosa und bis zur Follikelhöhle vorgedrungen, und haben die Follikelwand abgedeckt. Dadurch ist eine Sekretion der Granulosazellen in die Follikelhöhle ausgeschlossen, und der Follikel somit zu einer Drüse mit innerer Sekretion geworden.

Wie Fränkel (1903) berichtet, war Born der Erste, der das Corpus luteum als eine solche Drüse auffaßte.

Ist der eben geschilderte Vorgang beendet, so haben wir das Blütestadium des Follikels vor uns. Aber schon nach einigen Tagen, noch vor Eintritt der nächsten Menstruation, beginnen die Granulosazellen und die Theca int. zu verfetten, und durch eine ständig zunehmende Bindegewebswucherung wird der Zellverband gelockert und organisiert. Nach einiger Zeit ist das Corpus luteum nur noch mikroskopisch nachweisbar.

Dieser Rückbildungsprozeß tritt aber nur dann ein, wenn das Ei nicht befruchtet worden ist. Ist es dagegen zu einer Befruchtung gekommen, so ist die Lebensdauer des Corpus luteums bedeutend länger. Dieses Corpus luteum graviditates ist um ⅓ bis ½ mal größer als das Corpus luteum menstruationes. Die Granulosaluteinschicht ist dicker, das Protoplasma lockerer, und es enthält sudanophile Substanzen. Über die Lebensdauer des Corpus luteum graviditates sind zahlreiche Beobachtungen gemacht worden. Der Rückbildungsprozeß findet beim Menschen im 3. bis 5. Schwangerschaftsmonat statt. R. Meyer, Miller, H. O. Neumann und R. Schröder haben aber auch Corpora lutea beobachtet, die bis zum Ende der Gravidität bestanden.

B. Physiologie des Corpus luteum.

I. Der Corpus luteum Wirkstoff.

Das Hormon des Corpus luteum ist bis vor kurzer Zeit nicht darstellbar gewesen. Einige Eigenschaften dieses Hormons waren jedoch schon bekannt geworden. So berichten Corner und Allen (1929 und 1930), daß es sich um eine alkaliempfindliche, lipoidlösliche Substanz handeln müsse.

Auch E. Winter (1930) hält die wirksame Substanz in Äther und Aceton löslich und stellt außerdem noch eine Thermolabilität fest. Bei 40 Grad soll das Hormon zerstört werden.

1932 gewinnt Engelhardt in Graz aus dem Corpus luteum einen Äther bezw. Öl löslichen Ester. Dieser Ester konnte vom Pankreassaft angegriffen werden, so daß eine orale Verabreichung dieses Esters ohne Wirkung blieb. Die wirksame Komponente des Corpus luteum Hormons ist also durch Fermente zerstörbar. Nach Berichten von Clauberg (1933) ist dieses Hormon stark hitze- und sauerstoffempfindlich. Nach seiner Erfahrung empfiehlt es sich auch, mit diesem Hormon nur in einem saueren Medium zu arbeiten. Clauberg hält es nicht für unwahrscheinlich, daß das Corpus-luteum-Hormon ein hochwertiges Derivat des Follikelhormones sei, denn biologisch betrachtet sei es möglich, daß mit den sprossenden Capillaren Follikelhormon von der Theca int. zur

Granulosa gebracht wird, und zum Luteohormon aufgebaut und ins Blut abgegeben wird.

Butenandt stellt ebenfalls eine Alkaliempfindlichkeit und eine Empfindlichkeit dieses Hormons gegen Luftsauerstoff fest. Er zeigte, daß es sich bei diesem Hormon um ein Keton handeln müsse, da eine Fällung durch Semicarbacid möglich sei. Durch Spaltung des Rohseminarbacons mit verdünnter Säure und anschließender Sublimation der Spaltprodukte im Hoch-vakuum entstand eine kristallisierte Substanz, die 40 % Corpus-luteum-Wirkung besaß. Sie war hitze-, säure- und alkalistabil. Dieser Stoff enthielt zwei wirksame Substanzen: ein Oxiketon C_{21} H_{34} O_2 und ein Diketon C_{21} H_{30} O_2 bezw. C_{20} H_{28} O_2. Das Diketon hatte eine hohe physiologische Wirksamkeit. 0,75 mg verwandeln eine proliferierte Uterrusschleimhaut eines infantilen Kaninchens in die Sekretionsphase.

Über die Reindarstellung des Hormons aus dem Corpus luteum berichten auch E. Fels, K. H. Slotta und H. Ruschig folgendes: Es handelt sich um mehrere Substanzen im Corpus luteum, die Ketone sind. Zwei von ihnen Luteosteron A. und Luteosteron B. sind nach dem Test der Scheinschwangerschaft nach Corner physiologisch unwirksam. Die hormonale Wirkung des Corpus luteums kommt nur durch Zusammenwirken des Luteosterons C. und Luteosterons D. zustande.

Luteosteron C. schmilzt bei 127 bis 128 Grad, Bruttoformel C_{21} H_{30} O_2. Die Wirkung im Corner Test ergab eine Hyperämie und eine Erhaltung und Weiterentwicklung des Schleimhautbildes des Brunststadiums.

Luteosteron D. ist isomer dem Luteosteron C. Es schmilzt bei 120 bis 121 Grad. Es bewirkt die Umwandlung der Schleimhaut zum Bilde der Scheinschwangerschaft.

II. Biologische Wirkung des Corpus luteum Wirkstoffes.

a) Schwangerschaftsvorbereitung und Schwangerschaftserhaltung.

Ist bisher von der Entstehung und von dem Aufbau des Corpus luteum die Rede gewesen, so erhebt sicht jetzt die Frage nach seiner Funktion. Hier war Ludwig Fraenkel bahnbrechend.

1919 hat Fraenkel durch Versuche, die er an Kaninchen ausführte — die Zahl der Versuche betrug 397 —, die Wirkung des Corpus luteum auf den Uterus, auf die Nidation des reifen und des befruchteten Eies und auf die Weiterentwickelung des inserierten Schwangerschaftsproduktes nachgewiesen. Er entfernte sämtliche Corpera lutea beim Kaninchen innerhalb der ersten 6 Tage nach der Befruchtung. (Im Laufe des 7. Tages erfolgt beim Kaninchen bekanntlich die Insertion.) Dabei kam es nie zu einer Nidation des Eies und somit zu einer Gravidität. Er kam zu dem Ergebnis, daß das Corpus luteum in zyklischer Weise dem Uterus Ernährungsimpulse zuführt und die Schleimhaut befähigt, sich für die Aufnahme eines befruchteten Eies vorzubereiten. Eine bestehende Gravidität wurde unterbrochen, wenn die Corpora lutea am 7. bis 14. Tage, also nach erfolgter Insertion entfernt wurden. Wurden die Corpora lutea nur teilweise innerhalb der gleichen Zeit entfernt, so kam es bei 31 von 53 Fällen nicht zur Rückbildung der Schwangerschaft. Zusammenfassend sagt Fraenkel darüber:

„Wenn ein Ei befruchtet ist, so bleibt das Corpus luteum längere Zeit in der prinzipiell gleichen Funktion, der im erhöhten Maße notwendigen Ernährung des Uterus vorzustehen, um das Ei einzubetten und zu entwickeln. Kommt keine Befruchtung zustande, so führt das Corpus luteum die Hyperämie zur Menstruation und bildet sich zurück."

Ancel und Bouin (1909) haben bewiesen, daß diese Rückbildung wiederum eine Einwirkung des unbefruchteten Eies auf das Corpus luteum ist. Sie ließen Kaninchen von vasektomierten Böcken belegen und beobachteten eine Ausbildung von Corpora lutea, die sich rasch zurückbildeten.

(1929 und 1930) haben Corner und Allen die Versuche von Fraenkel aufgegriffen und ebenfalls den schützenden Einfluß des Corpus luteum auf das junge Schwangerschaftsprodukt nachgewiesen. Es gelang ihnen, das Ei vom Untergang zu retten, wenn sie Corpus-luteum-Extrakte injizierten.

Pitaro 1931 exstirpierte bald nach Feststellung der Gravidität 2 Kaninchen die Ovarien. 8 Tage später war der Uterus leer. Auch wenn nur ein Ovar entfernt wurde, abortierten die Tiere.

Menge berichtet von einem Versuch beim Menschen. In der 7. bis 8. Woche einer Schwangerschaft wurde ein cystisches Corpus luteum ausgeschält. 14 Tage darnach kam es zu blutig-wässerigen Ausscheidungen, ohne daß das Ei mit abgegangen war. Es war zu einer Eikammerresorption gekommen.

Clauberg (1933) konnte die spezifische Wirkung des Corpus luteum auf die Uterusschleimhaut nachweisen. Er fand, daß die Proliferation der Schleimhaut vom Hormon des Graaf'schen Follikels bewirkt wird, während das Corpus luteum die Umwandlung dieser proliferierten Schleimhaut in die prämenstruelle bezw. deziduale Schleimhaut vollzieht.

Der Zyklus der Uterusschleimhaut wurde ja bekanntlich von Hitschmann und Adler, Robert Schröder und Robert Meyer eingehend klargelegt, so daß die verschiedenen histologischen Befunde Allgemeingut geworden sind.

b) Ovulationshemmende Wirkung des Corpus luteum.

Eine zweite wichtige Funktion des Corpus luteum ist der Einfluß auf die Tätigkeit des Ovars.

Beard hat schon (1897) die Vermutung ausgesprochen, daß das Corpus luteum hemmend auf die Follikelbildung wirken müsse.

(1914) haben Pearl und Surface diesen Gedanken experimentell beweisen können. Sie haben bei Hühnern die Eiproduktion zum Stillstand gebracht durch Injektionen von Corpus-luteum-Extrakten.

Halban und Köhler (1914) haben durch Untersuchungen die Tatsache bestätigen können, daß es möglich ist, den Zyklus der Menstruation zu verschieben, wenn in der 2. Hälfte des Zyklus das Corpus luteum entfernt wurde.

(1916) erzielten Herrmann und Stein durch Injektion von Corpus luteum Reizstoff, den sie Pentaminphosphat nannten, an nicht geschlechtsreifen Ratten eine Hemmung des Follikelsprunges.

Fränkel hat (1924) bei Operationen, die er an Frauen ausführte, deren Genitalapparat normal funktionierte, und bei denen

die Operation aus anderen Gründen erforderlich war, festgestellt, daß nie ein gesprungener Follikel zusammen mit einem im Blütestadium stehenden Corpus luteum im Ovar zu sehen war.

1925 hat (Kennedy) Corpus luteum Extrakte von Kühen, Kaninchen i. v. injiziert und dabei eine Hemmung der Ovulation bis zu 3 Monaten beobachtet. Wurden die Injektionen längere Zeit weitergeführt, so kam es zu einer degenerativen Veränderung des Ovars.

Ein Ausbleiben der Ovulation konnte Papanicolaou (1926) durch subc. Injektion eines oeligen Corpus luteum Extraktes beim Meerschweinchen nachweisen. Die Brunst ließ sich bis zum Aufhören der Injektionen hinausschieben. Auch Biedl erreichte (1927) mit Extrakten des Corpus luteum, die er Ratten injizierte, ein Sistieren des Oestrus.

Im Jahre (1928) haben Cotte und Pallot folgende Versuche angestellt:

Sie implantierten subc. Corpora lutea, die sie vom Menschen am 15. Tage nach Beginn der letzten Menstruation gewonnen hatten: 1. kastrierte, 2. normale Ratten. Dann wurden die Tiere auf ihren Oestrus hin untersucht. Es zeigt sich, daß bei den kastrierten Ratten gar keine Reaktion gefunden werden konnte, bei den normalen Ratten der Oestrus verlängert war. Das gleiche Resultat erhielten sie, wenn sie Corporea lutea nahmen, die am 11. bis 13. Tage nach der letzten Menstruation gewonnen wurden.

Gley hat (1928) durch subc. Injektion von Corpus luteum Extrakt den normalen Zyklus bei Ratten aufheben können. Dasselbe erreichte er mit einem besonders hergestellten Extrakt, zu dem Corpora lutea vom Schwein verwendet wurden. Er nannte diesen Extrakt Luteocrinin. Es wurde davon soviel injiziert, daß die Tiere täglich 3—5 gr. Corpus luteum erhielten. Er fand eine Hemmung der Follikelreifung und eine Atrophie der Genitalien.

Tuisk (1928) führte subc. Injektionen von Corpus luteum Extrakten an normalen und kastrierten Mäusen aus. Er sah in beiden Fällen einen verlängerten Oestrus.

In demselben Jahre bestätigten Hisaw, Meyer, Weichert die Hemmung der Eireifung durch das Corpus luteum. Sie injizierten Corpus luteum Extrakte (Alkoholextraktion) vom Schwein weißen Ratten.

Eine Ovulationshemmung durch Corpus luteum Extrakt erzielte Parkes im Jahre (1929) an weißen Mäusen. Durch Zufuhr des fördernden weiblichen Sexualhormons konnte er diese Hemmung wieder ausschließen.

Macht, Stickels und Seckinger (1929) erreichten eine Brunsthemmung beim Meerschweinchen durch Injektion von Corpus luteum Extrakten, die aus Corpus luteum Trockenpulver hergestellt waren. Dadurch ergab sich eine Verkürzung der Brunst auf die Hälfte und eine Verlängerung des Dioestrus auf das 2—3 fache.

Ebenso erzielten Haterius und Pfiffner (1929) bei Ratten eine Verlängerung des Dioestrus durch subc. Injektionen mit Corpus luteum Extrakt vom Schwein.

Beim Kaninchen soll der Follikelsprung erst beim Deckakt erfolgen. Es gelang Knaus (1930) zu zeigen, daß der Follikelsprung ausblieb, solange ein Corpus luteum sich im Ovar befand.

Von derselben Vorstellung ausgehend, behandelte Mahnert (1930) Kaninchen vor dem Deckakt mit Corpus luteum Hormon. Der Follikelsprung ist nicht eingetreten.

Candela (1930) injizierte Meerschweinchen Corpus luteum Extrakt in die Bauchhöhle. Dadurch kam es zu einer Verzögerung des Oestrus und einer Verlängerung des Prooestrus, die Follikelreifung und Berstung blieb aus.

In demselben Jahre hat E. Winter einen Lipoidextrakt aus dem Corpus luteum herstellen können, mit dem er beliebig lange die Brunst bei Ratten hemmen konnte.

(1931) bestätigten Graber, Howard und Russel, Cowles die hemmende Wirkung des Corpus luteum auf die Follikelreifung bei Ratten. Sie injizierten Corpus luteum Extrakte, die sie durch Extraktion von getrockneten Gelbkörnern durch salzsauren Alkohol gewannen. Vor der Behandlung betrug die Zykluslänge 4 bis 5 Tage, nach der Behandlung 8 Tage.

Siegmund hat (1931) im Tierexperiment an Ratten und Mäusen nachgewiesen, daß ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Aufhören der Brunsthemmung und den histochemisch nachweisbaren Dekompenstionserscheinungen des Corpus luteum besteht.

Die feinere Wechselbeziehung zwischen dem Luteingewebe und dem Follikelapparat prüften Borner und Klink (1932). Zu diesem Zwecke wurden 39 Keimdrüsen schwangerer Frauen histologisch untersucht. Die Ovarien stammten aus verschiedenen Monaten der Gravidität. Eine Follikelreifung hatte während der ganzen Schwangerschaft stattgefunden, allerdings hemmend und nicht zur Reife führend. Atretische Follikel wurden in den ersten Monaten selten, in den späteren Monaten öfter angetroffen. In den atretischen Follikeln entsteht ein Colloid, das in einem indirekten Verhältnis zur Colloidbildung im Corpus luteum graviditatis steht.

Ein negatives Ergebnis erhielten Gostimirović und Krämer im Jahre (1932) durch homoioplastische Transplationen von Ovarien trächtiger Tiere auf nicht trächtige Tiere. Als Versuchstiere benutzten sie 46 weiße Mäuse. Bei 37 Tieren konnte die Ovarialfunktion durch Scheidenabstriche studiert werden. 33 Mäuse zeigten keine Ovulationshemmung, nur bei 4 Tieren fanden sie eine Verlängerung des Oestrus. Diese Verlängerung des Oestrus sei aber nicht zu rechnen, da auch bei unbehandelten Tieren eine Verlängerung auftreten kann.

Eine experimentelle Studie über die temporäre hormonale Sterilisierung nach Haberlandt veröffentlicht Krämer im Jahre (1933). Es wurde bei 14 Mäusen, denen er Ovarien gravider Mäuse extra- und intraperitoneal eingepflanzt hatte, die Ovarialfunktion studiert. In 10 Fällen sah er keine Veränderung des Brunstzyklus. 2 Tiere zeigten eine beträchtliche Verlängerung des Dioestrus, bei den anderen beiden Tieren änderte sich der Brunstzyklus.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde 8 Mäusen jeden 2. Tag 0,2 gr. Corpus luteum Gewebe trächtiger Kühe implantiert. Bei 5 Tieren kam es zu keiner spontanen Oestrusphase. Nach Abschluß der Behandlung konnte keine weitere Verhinderung der Ovulationshemmung beobachtet werden. „Demnach liefert der Corpus luteum Extrakt trächtiger Tiere das Hormon der Ovulationshemmung".

c. Sterilisierung durch Corpus luteum.

Mit der Tatsache, daß es möglich ist, durch Zufuhr von Corpus luteum Stoff die Follikelreifung zu hemmen, kam Haberlandt

auf den Gedanken, auf diese Weise eine temporäre hormonale Sterilisierung zu erzeugen.

Haberlandts Versuche dazu begannen (1919). Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse verwendet. In der ersten Versuchsreihe transplantierte Haberlandt 8 Kaninchenweibchen die Eierstöcke je eines trächtigen in der 1. Schwangerschaftshälfte befindlichen Kaninchenweibchens. Die Transplantation erfolgte in die angefrischte Rückenmukulatur beiderseits gleich weit von der Medianlinie entfernt. 1—4 Wochen nach erfolgter Transplantation wurden die Tiere vom zeugungsfähigen Rammler belegt. Von den 8 Versuchstieren trat bei 5 Tieren eine temporäre Sterilität von 1—2½ Monaten ein. Es hatten 14—21 erfolglose Belegungen stattgefunden. Eine 2. Versuchsreihe führte Haberlandt an 8 Meerschweinchen aus mit dem Unterschied, daß er die Transplantationstiere 2—4 Wochen nach der Operation dauernd zum Bock gab. Hierbei trat aber nur bei 3 Tieren eine Sterilität von 3—4 Wochen ein.

Der neg. Ausfall dieser beiden Versuchsreihen ist auf schlechte Einheilung der Transplantate zurückzuführen, oder der Zeitpunkt der Belegung fand zu früh oder zu spät nach der Implantation statt.

Anschließend an die Transplantationsversuche führte Haberlandt Injektionsversuche aus. Er benutzte in der ersten Versuchsreihe Präparate, die von nicht trächtigen Tieren stammten, wegen der Schwierigkeit Präparate von trächtigen Tieren zu erhalten.

Verwendet wurde hierbei das Corpus luteum Opton nach Abderhalden, welches von der Firma Merck-Darmstadt hergestellt wurde. Diese Versuche wurden wieder an Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt. Zwei Versuche führte Haberlandt hintereinander an ein und demselben Meerschweinchen aus. Das Tier bekam täglich, oder alle 2 Tage jedesmal 0,06 gr. Corpus luteum Opton, im ganzen wurden 20 Injektionen ausgeführt. Das erste Mal wurde das Meerschweinchen 4 Tage nach der letzten Injektion zum Bock gebracht. Es trat nur eine Verzögerung der Konzeption ein. Bei dem zweiten Versuch kam das Tier eine Woche nach der letzten Injektion zum Bock. Es konzepierte hier sofort.

Von 4 Kaninchen erhielten 2 im Laufe von 18 Tagen 15 Injektionen Corpus luteum Opton zu 0,06 gr. Die Tiere wurden gleich bei der ersten Belegung befruchtet. Bei den 2 andern Kaninchen erhöhte Haberlandt die Dosis. Ein Tier erhielt innerhalb eines Monats 3 gr. Corpus luteum Opton, das andere 10 gr. Corpus luteum Opton. Auch hier wurden beide Tiere sofort befruchtet.

Auf Anraten Haberlandts hat dann die Firma Merck Präparate von trächtigen Tieren hergestellt, wobei nicht nur die gelben Körper, sondern die ganzen Ovarien genommen wurden, da auch das interstitielle Gewebe ovulationhemmendes Hormon enthalten soll.

Die Versuche mit diesem Präparat wurden von Haberlandt in folgender Weise vorgenommen.

Die Tiere bekamen im:

1. Versuch in 25 Tagen 100 Amp. zu 0,06 gr.,
2. „ „ 15 „ 60 „ „ 0,06 gr.,
3. „ „ 13 „ 80 „ „ 0,06 gr.,
4. „ „ 24 „ 156 „ „ 0,01 gr. + 97 Amp. int.
5. „ „ 26 „ 160 „ „ 0,01 gr.

1—3 Tage nach der Behandlung wurden die Tiere zum Bock gegeben. Dabei konnte Haberlandt 3 Stadien der behandelten Tiere beobachten:

I. Die Tiere verweigern die Belegung,
II. sie nehmen den Bock an, werden aber nicht befruchtet,
III. es kommt zur Befruchtung.

Im 1. Versuch bestand 4 tägige Belegungsverweigerung, im 2. Versuch 3 tägige Belegungsverweigerung, dann 2 erfolglose Belegungen.

Im 3. Versuch 12 tägige Belegungsverweigerung, dann fand eine erfolglose Belegung statt. Beim 4. Versuch kam es bis zur Sektion überhaupt nicht zu einer Belegung. Im 5. Versuch kam es nach fünfmaliger Belegungsverweigerung und 9 Tagen Schonzeit zu einer erfolgreichen Belegung. In diesem Versuch ergab die Untersuchung der Ovarien wenig große Follikel, gut erhaltenes Corpus luteum vom Wurf von 2 Monaten und fast keine kleineren mittleren Follikel.

Neben den Injektionsversuchen wurden von Haberlandt Fütterungsversuche an weißen Mäusen ausgeführt, deren Bedeutung praktisch am wichtigsten ist. Verfüttert wurden neben Plazentaopton Ovarialopton, das hier behandelt werden soll. 6 Versuchstiere erhielten innerhalb von 1—2 Monaten 60 bis 200 Ampullen Ovarialopton zu 0,1 gr. in 1 ccm.

Ergebnis:

2 Tiere blieben dauernd steril,

2 Tiere wurden beim ersten Zusammensein mit dem Bock befruchtet, desgleichen ein 3. Tier. Dieses Tier hatte aber eine sehr niedrige Jungenzahl. Ein Tier dieser Versuchsreihe blieb 4 Wochen hindurch steril und warf beim folgenden Wurf nur 3 Junge.

Für die Mißerfolge macht Haberlandt sowohl bei den Injektionsversuchen als auch bei den Fütterungsversuchen die unspez. Eiweißkörper verantwortlich, die durch die Behandlung zugeführt worden sind.

Anschließend an die Versuche von Haberlandt sollen noch Versuche anderer Autoren angegeben werden, die den Einfluß des Corpus luteum Hormons auf die Fruchtentwicklung zeigen sollen.

Fast zu gleicher Zeit führte Naeslund (1921) Injektionen von Corpus luteum Extrakt trächtiger Kühe an 14 Kaninchen und 12 Mäusen aus. Er injizierte subc. in steigenden Dosen und erreichte dadurch eine Verhinderung der Schwangerschaft.

Einer 2. Versuchsreihe Naeslunds liegt die Auffassung zu Grunde, daß beim Kaninchen der Follikelsprung erst beim Deckakt erfolgt. Er erzeugte eine Hyperfunktion des Corpus luteum durch Belegung mit vasektomierten Böcken. Bald darnach ließ er die Tiere von einem zeugungsfähigen Rammler belegen und erreichte eine kurzdauernde Sterilität.

Ein Jahr später (1922), transplantierten Bondi und Neurath Ovarien auf weibliche Ratten. Von 27 Ratten wurden nur 3 gravid. Sie fanden eine Hypoplasie des Uterus, die sie für die Ursache der Sterilität hielten, und die hormonal bedingt sein soll.

Von 8 Kaninchen, denen Cabiglio (1924) Ovarien transplantierte, blieben 3 steril. Diese Sterilität führte er jedoch nicht auf eine hormonale Wirkung zurück, sondern glaubte, da die Transplantate in Nekrose übergegangen waren, daß die Sterilität durch Toxinwirkung hervorgerufen worden sei.

Knaus (1924) konnte eine Sterilität an Ratten erzielen, wenn er täglich 0,2 gr. Corpus luteum Extrakt 2 Wochen hindurch subc. injizierte. Darnach wurden die Tiere zum Bock gebracht. Die Injektionen wurden noch 4 Wochen weiter fortgeführt. Im Gegensatz zu Haberlandt fand er beim nächsten Wurf eine vergrößerte Nachkommenschaft. Er nimmt an, daß durch das Corpus luteum die Follikelbildung zuerst unterstützt wird, und daß nur Reifung und Berstung gehemmt werden. Bei der nächsten Belegung käme es dann zur Berstung aller entstandenen Follikel.

Sakkaroff und Pavlenkow injizierten (1928) Corpus luteum Extrakt trächtiger Tiere in Ratten und Meerschweinchen. Dadurch blieben 2 von 12 Tieren steril. Das eine Tier wies eine Sterilität von 3 Monaten, das andere Tier eine Sterilität von 2½ Monaten auf. Eine Ratte hat während der Hormonisation ausgetragen. In den Ovarien der steril gebliebenen Tiere wurden degenerativ veränderte Follikel gefunden.

Mit Sistomensin Ciba führte Uhlmann (1928) Injektionsversuche an Kaninchen aus. Er injizierte jeden 2. Tag 1 ccm unter die Bauchhaut 14 Tage hindurch vor der Paarung und fand keine Sterilität. Ein Grund dafür wird nicht angegeben, da die Versuche zur Geschlechtsbestimmung der Nachkommenschaft dienen sollten.

In demselben Jahre hat Imperato Versuche mit Alkohol Aether Extrakten des Corpus luteum an Meerschweinchen angestellt. 14 Tage hindurch injizierte er in der ersten Versuchsreihe 3 ccm pro die. Von den 4 Tieren des ersten Versuches wurden 2 Tiere sofort trächtig, 1 Tier erst nach 14 Tagen, das 4. Tier wurde getötet. Bei dem zweiten Versuch wurden 2 Tiere nach 14 Tagen trächtig, 2 Tiere wurden getötet. Im dritten Versuch sind drei Tiere getötet worden, das 4. blieb 1½ Monate steril. Im Ovar aller getöteten Tiere fanden sich bei der histologischen Untersuchung keine reifen Follikel. Anatomische Schädigungen im Ovar sah Imperato an 3 Häsinnen, die in gleicher Weise behandelt worden waren und über 2½ Monate steril blieben.

Eine Sterilität von kurzer Dauer erreichte Frizzi (1929) durch Transplantationen von Ovarien in Kaninchen. Die Frage nach dem Grund dieser Sterilität wird offen gelassen.

Ein Jahr später nahm Reiprich (1930) ebenfalls Ovarientransplantationen an 10 Kaninchen vor. Nach der Transplantation kamen die Tiere zum Bock. Bei 5 Kaninchen trat eine Sterilität ein, die andern 5 haben den Bock überhaupt nicht zugelassen. Da die histologische Untersuchung der Ovarien der Versuchstiere Primordial-Follikel, sprungreife Follikel und Corpora lutea ergab, sieht Reiprich die Ursache der Sterilität in einer Schädigung des Eies.

(1930) bestätigte Mahnert die Versuche von Haberlandt. 15 geschlechtsreifen Kaninchen injizierte er einen in Oel gelösten Extrakt von Corpus luteum Hormon von nicht trächtigen Kühen. Einen Tag nach der letzten Injektion wurden die Tiere vom zeugungsfähigen Rammler belegt. 3 Kaninchen ließen den Bock nicht zu. 4 andere Kaninchen ließen sich belegen, wurden aber nicht trächtig. Zwecks mikroskopischer Untersuchung der Ovarien wurden 8 Kaninchen getötet, davon zeigten 7 keinen Follikelsprung. Mahnert nimmt mit Haberlandt an, daß die Sterilität durch die vom Corpus luteum bedingte Verhinderung des Follikelsprunges hervorgerufen worden sei.

Im nächsten Jahre prüften auch Horneffer und Meyerhoff die Versuche von Haberlandt nach. Sie implantierten Ovarien gravider Mäuse 8 Mäusen in die Oberschenkelmuskulatur. 8 Tage später kamen die Tiere zum Bock. 2 Tiere blieben 34 bis 43 Tage hindurch steril, 2 Tiere sogar über 1 Jahr. Bei den übrigen Tieren trat Befruchtung ein.

In einer 2. Versuchsreihe implantierten sie 16 Mäusen 8 Wochen hindurch jeden 8. Tag ein Ovar einer trächtigen Maus in jeden Oberschenkel. Während der Versuchszeit verendeten 2 Tiere, 9 Mäuse wurden schon in der ersten Woche der Behandlung befruchtet, und nur 5 Tiere blieben dauernd steril.

Da der größte Teil der Tiere gravid geworden war, glauben Horneffer und Meyerhoff sagen zu dürfen, daß die steril gebliebenen Tiere nicht im Sinne einer hormonalen Sterilisierung bewertet werden können, denn es hat sich immer wieder gezeigt, daß eine Reihe von Tieren auch bei günstigsten Lebensbedingungen immer steril bleibt. „Es ist also nicht gelungen, einen klaren Beweis für die hormonale Sterilisierung zu liefern.“ Die Möglichkeit

einer hormonalen Sterilisierung wird aber nicht in Abrede gestellt, da ja die Schwangerschaft selbst ein Beweis dafür ist.

Transplantationsversuche zum Zwecke der hormonalen Sterilisierung nach Haberlandt wurden von Krämer im Jahre (1933) angestellt. Von 40 geschlechtsreifen Mäusen, denen er Ovarien gravider Mäuse intra- und extraperitoneal implantiert hatte, wurden 23 zum Bock gegeben. Bei den anderen Tieren sind die Scheidenabstriche studiert worden. Zu dreien von den 23 Mäusen ist 4 Wochen nach der Transplantation ein erprobtes Männchen zugesetzt worden. Dabei kam es bei 2 Tieren zu einer sofortigen Befruchtung. Beim 3. Tier fand die erfolgreiche Begattung erst am 52. nach Zugabe des Männchens statt.

Nur in 5 Fällen von den übrigen 20 Tieren kam es zu einer sofortigen erfolgreichen Belegung. In einem 6. Falle wurde das Tier erst 3 Wochen nach der Zugabe befruchtet. Der Fekunditätsprozentsatz betrug hier 26,09.

Die transplantierten Ovarien waren in Nekrose übergegangen. Es fanden sich darin Zellen, die den Luteinzellen ähnlich waren, Hohlräume, die mit niedrigen Epithel ausgekleidet waren und Resorbtionslücken.
Die Ovarien der Wirtstiere zeigten normale histologische Befunde.

Während der ganzen Zeit zeigten die Tiere spontane Oestrusphase, daher hält Krämer die Annahme für berechtigt, daß keine Follikel derartig geschädigt waren, daß eine Ovulationshemmung im Sinne von Haberlandt vorliege.

Von 25 Mäusen, denen Krämer jeden 2. Tag, 0,2 gr Corpus luteum Gewebe trächtiger Kühe implantiert hatte, erkrankten 17, die übrigen zeigten während der Behandlung starke Gewichtsabnahmen. 5 Weibchen wurden 2 Tage nach der Behandlung ein zeugungsfähige Männchen zugegeben. Davon ist ein Tier zugrund gegangen. 3 von den 4 Versuchstieren wurden trächtig. Die Fekundität betrug also 75 %.

Bei den histologischen Untersuchungen der Transplantate zeigten sich regressive Veränderungen: unscharfe Protoplasmagrenzen, vakuoläre Einschlüsse der Granulosa- und Luteinzellen, geschädigte Kerne, und Gelbkörperobliterationen.

Die Ovarien der Wirtstiere wiesen durchaus physiologische Verhältnisse auf.

Es sei noch erwähnt, daß stets eine normale Jungenzahl geworfen wurde.

Zum Schluß dieser Ausführungen sei noch auf das in tierärztlichen Kreisen längst bekannte Bild der Scheinschwangerschaft bei Kühen hingewiesen, wobei die Tiere infolge eines Corpus luteum persistenz nicht konzepieren.

C. Eigene Versuche.

Unter Anleitung von Herrn Prof. Neumann führte ich Sterilisierungsversuche an Kaninchen und Mäusen aus. Ich benutzte dazu 15 Kaninchen von mittlerem Körpergewicht und 40 Mäuse von 20 bis 30 gr. Gewicht. 30 Mäuse sind zu Beginn der Versuche zugrunde gegangen, und mußten aus der Versuchsordnung ausscheiden. Die Tiere waren alle zu Beginn der Versuche in einem guten Allgemeinzustand. Es wurden nur solche Tiere verwandt, die ihre Fruchtbarkeit schon bewiesen hatten. Auch die zugesetzten Rammler waren auf ihre Zeugungsfähigkeit erprobt. Ich führte:

I. Transplantationsversuche und

II. Injektionsversuche

aus. Zu den Injektionen wurden folgende Präparate benutzt:

Ovarialopton Merck,
Luteoglandol La Roche,
Sistomensin Ciba,
Luteogan Henning,
Luteohormon oder Proluton Schering und Kahlbaum.

Zu jeder Injektionsart wurden 2—4 Kaninchen oder 5 Mäuse verwandt.

I. Transplantionsversuche.

1. Versuchsreihe.

2 weiblichen Kaninchen wurden am 13. 4. Ovarien transplantiert. Die Ovarien stammten von Tieren, die sich in der ersten

Hälfte der Gravidität befanden. Die Transplantation wurde sofort nach Herausnahme der Ovarien ausgeführt. Zum Zwecke der besseren Einheilung wurden die Ovarien aufgeschnitten und unter die Bauchhaut links und rechts von der Medialinie auf den angefrischten Muskel genäht. Die Einheilung erfolgte ohne Komplikationen.

Am 20. 4., also 7 Tage nach der Transplantation, wurden die Tiere zum Bock gebracht. Die Transplantate waren zu dieser Zeit noch zu fühlen.

Tier 1 dieser Versuchsreihe nahm den Bock sofort an, während Tier 2 erst nach längerem Zögern belegt werden konnte. Am 21. 4. und am 23. 4. (10 Tage nach der Transplantation) wurden beide Tiere wieder zum Bock gegeben, wobei das erste Tier den Bock verweigerte, das zweite Tier aber den Bock beide Male annahm. Vom 24. 4. bis zum 8. 5. (15 Tage nach der Operation) wurden die Tiere jeden 2. Tag zugesetzt, nahmen aber den Bock nicht mehr an.

Am 21. 5., vier Wochen nach der ersten Belegung, warfen beide Tiere 5 bezw. 6 Junge. Die Befruchtung mußte schon bei der ersten Belegung stattgefunden haben. Eine temporäre Sterilität war nicht eingetreten. Zur Zeit des Wurfes war von den Transplantaten nichts mehr zu fühlen. Die Jungen entwickelten sich normal weiter.

2. Versuchsreihe.

An 2 Kaninchen wurden am 21. 4. Transplantationen in genau der gleichen Weise wie in der 1. Versuchsreihe vorgenommen. Die hierbei verwendeten Ovarien stammten von Kaninchen, die sich in der 2. Hälfte der Gravidität befanden.

Am 1. 5., acht Tage nach der Operation, erfolgte die Belegung durch den Bock. Am 2. 5., 3. 5., 8. 5., 10. 5., 15. 5. (24 Tage nach der Transplantion) kamen die Tiere wieder zum Bock, verweigerten aber jedesmal die Annahme. Normalerweise hätte der Wurf am 30. 5. erfolgen müssen. Er blieb aber aus. Ich habe dann 10 Tage gewartet und sie 48 Tage nach der Operation, am 9. 6., wieder zum Boch gebracht. Beide Tiere zeigten ein brünstiges Verhalten und nahmen den Bock an. Von nun an wurden die Kaninchen 27 Tage lang bis zum 6. 7., 75 Tage nach der Transplantation, jeden 2. Tag zum Bock gegeben. Ein Tier verweigerte

von nun ab ständig die Annahme des Bockes, das andere Tier hat am 27. 6., 6. 7., 10. 7. 79 Tage nach der Operation den Bock unter sehr brünstigem Verhalten angenommen. Am 11. 7. warfen beide Tiere 5 bezw. 6 normale Junge, die sich gut weiter entwickelten. Die Conzeption muß offenbar am 9. 6. stattgefunden haben. Die Tiere wiesen also bestimmt eine temporäre Sterilität von 6 Wochen auf.

In der 1. Versuchsreihe wäre eine Sterilität zu erwarten, da die Transplantate aus der 1. Hälfte der Schwangerschaft stammten und Corpora lutea noch vorhanden sein mußten. In der 2. Versuchsreihe hätte keine Sterilität eintreten dürfen, denn die Ovarien stammten aus der 2. Hälfte der Gravidität, in der die Corpora lutea bereits in Rückbildung begriffen gewesen sind.

Gerade der umgekehrte Fall ist eingetreten. Wir haben bewußt darauf verzichtet, weitere Transplantationsversuche zu unternehmen, um nicht in den Fehler zu verfallen, daß man Mißerfolge auf bereits wirkungslos gewordene Corpora lutea zurückführt.

Bei allen Tierexperimenten liegen die Dinge so, daß man zumeist in kleinen Versuchsserien arbeiten muß. In solchem Fall sind die negativen Resultate bei aller gebotenen Kritik maßgeblicher, als positive Resultate. Es erübrigt sich infolgedessen, auf die Haberlandt'schen Transplantationen näher einzugehen. In unserem Fall sind die Transplantate tadellos eingeheilt, und der Deckakt erfolgte zu einer Zeit, die von Haberlandt als günstig bezeichnet wird, trotzdem aber haben gerade die Tiere, bei denen man eine temporäre Sterilität erwarten konnte, konzepiert.

Für die praktische Anwendung der Frage der hormonalen Sterilisierung wäre die Möglichkeit der Injektion von großer Bedeutung. Haberlandt hat aus diesen Gesichtspunkten heraus an seine Transplantationsversuche Injektionsversuche angeschlossen. In Anlehnung an seine Versuchsordnung habe ich dieselbe Reihenfolge gewählt.

II a. Injektionsversuche mit Ovarialopton Merck.

Unter Optonen versteht man Abbauprodukte innersekretorischer Organe und Drüsen, die durch Fermentierung oder Säure-

aufspaltung nach E. Abderhalden hergestellt werden. Die Eiweißstruktur ist sehr verändert. Nach Bericht der Firma Merck-Darmstadt stellt das Ovarialopton ein durch Fermentierung eiweißfreies Abbauprodukt des Ovars dar. Weiterhin wird in der allgemeinen Übersicht (Merck) über die Optone gesagt, daß die Eiweißnatur nur sehr weitgehend verändert ist.

Die Versuche mit Ovarialopton wurden an 5 Mäusen ausgeführt. Sie erhielten in der Zeit vom 24. 4. bis 27. 5., also innerhalb von 33 Tagen 30 Amp. Ovarialopton. Es wurde dabei täglich 1 Injektion gegeben und nach 6 Tagen eine 2tägige Pause eingelegt. 14 Tage hindurch vom 12. 5. bis zum 26. 5. wurden täglich Scheidenabstriche vorgenommen und auf ihre Phase untersucht. Die Ergebnisse sind auf der Tabelle zusammengestellt.

Zum ersten Male kamen die Tiere 2 Tage nach der letzten Injektion, am 29. 5., zum Bock. Sie blieben beim Bock 12 Tage hindurch bis zum 10. 6. Am 28. 6. wurden die Tiere wieder zum Bock gegeben und nach 20 Tagen, am 8. 7., fortgenommen. Vom 25. 7. ab 59 Tage nach der letzten Injektion, blieben die Tiere ständig beim Bock.

Die Mäuse haben die Injektionen gut überstanden. Nur eine Maus ist während der Versuchszeit zu Grunde gegangen. Bei 3 Tieren ist eine Sterilität eingetreten. Tier I warf am 26. 6. Die Konzeption mußte frühestens am 4. 4. erfolgt sein. Das Tier war 7 Tage hindurch steril.

Tier II warf am 9. 9. Am 17. 8. hatte offenbar die Konzeption stattgefunden. Die Sterilität betrug bei diesem Tier 10 Wochen.

Tier 3 warf erst am 8. 10. Hier muß die Konzeption ungefähr am 16. 9. erfolgt sein. Es ist also zu einer Sterilität von 14 Wochen gekommen. Die durchschnittliche Zahl der Jungen betrug 4—7. Eine besonders niedrige Jungenzahl konnte nicht beobachtet werden.

Das 4. Tier hat überhaupt nicht geworfen und scheidet deswegen aus der Versuchsreihe aus.

Zur Beurteilung unserer Versuche muß angeführt werden, daß man keineswegs aus diesen an sich guten Ergebnissen behaupten kann, daß es sich hier um eine hormonale Sterilisierung handelt, denn wir wissen nicht, welche Stoffe diese Optone überhaupt enthalten. Es handelt sich ja bei diesem Präparat um Abbauprodukte

des gesamten Grüsengewebes (Drüsenparenchym und Drüsenstroma).

Wir haben nicht mehr weiter mit Ovarialopton gearbeitet, da wir uns von vornherein sagten, daß mit solchen Präparaten die Frage der hormonalen Sterilisierung mit Corpus luteum Hormon nicht gelöst werden kann. Um aber die Untersuchungsserien zu vervollständigen, wurden auch einige Untersuchungen angestellt mit Präparaten, deren Hormongehalt ebenfalls unsicher ist, die aber in ihrem „industriellen Angebot" als Hormonpräparate bezeichnet werden.

Tabelle I.

Monat Mai.

	12.	13.	15.	16.	17.	18.	19.	21.	22.	23.	24.	25.	26.
Weiße Maus:	O.	O.	M.	D.	O.	M.	O.	O.	M.	M.	D.	—	M.
Gelbe Maus:	D.	D.	O.	O.	O.	O.	O.	M.	M.	D.	D.	O.	O.
Kopf gelb:	O.	O.	D.	P.	D.	—	O.	O.	D.	D.	D.	—	O.
Rücken gelb:	D.	D.	D.	D.	—	O.	O.	O.	O.	M.	—	—	O.
Schwanz gelb:	O.	O.	D.	D.	D.	D.	P.	O.	—	D.	D.	—	O.

Scheidenabstriche der weißen Maus während der Behandlung mit Ovarialopton.

II b. Versuche mit Luteoglandol. La Roche.

Die Glandole sind Orangextrakte, die dank eines besonderen Verfahrens eiweiß- und lipoidfrei sein sollen. Sie werden von der Firma Hoffmann-La Roche hergestellt. Das von dieser Firma angegebene Luteoglandol soll die Eigenschaft besitzen, das Corpus luteum zu ersetzen.

Diese Versuche wurden ebenfalls an 5 Mäusen ausgeführt. Innerhalb von 33 Tagen, vom 24. 4. bis 27. 5., wurden 30 Ampullen injiziert. Auch bei diesen Tieren wurden 14 Tage hindurch vom 12. 5., also 18 Tage nach Beginn der Injektion, Scheidenabstriche auf Ihre Phase untersucht. 2 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere zum ersten Mal zum Bock gegeben, am 29. 5. Sie blieben beim Bock 12 Tage lang, bis zum 10. 6. Vom 28. 6. bis zum 18. 7. (20 Tage hindurch) kamen die Mäuse wieder zum Bock. Sie wurden dann vom 25. 7. ab ständig beim Bock gelassen.

Die Tiere vertrugen die Injektionen sehr schlecht. Sie magerten ab, das Fell wurde struppig und wies kahle Stellen auf. Sie zeigten auch nicht die Lebhaftigkeit und die Beweglichkeit gesunder Mäuse. Während der Versuchszeit gingen 3 von ihnen zu Grunde. Makroskopisch zeigte der Uterus keine Veränderungen.

Von den beiden überlebenden Tieren warf eins am 21. 6. 7 Junge. Die Konzeption muß ungefähr am 31. 5. erfolgt sein.

Das 2. Tier warf erst am 24. 8. 5 Junge. Die Konzeption bei diesem Tiere nimmt man etwa um die Zeit am 2. 8. Hier ist eine Sterilität von 85 Tagen eingetreten.

Bei dem schlechten Allgemeinzustand der Mäuse dieser Versuche ist anzunehmen, daß die starke Herabsetzung des Gesundheitszustandes der Grund für die Unfruchtbarkeit gewesen sein kann. Ein Deckakt wurde nicht beobachtet. Es ist ja bekannt, daß kranke Tiere von den zugesetzten Böcken nicht besprungen werden. Nach den Angaben der Firma La Roche wirkt das Luteoglandol stark stoffwechselherabsetzend. Offenbar ist der schlechte Allgemeinzustand der Tiere auf diese Eigenschaft zurückzuführen.

Daß die Ansprechbarkeit auf solche Präparate individuell verschieden ist, beweist, daß ein Tier die gleichen Injektionen gut vertrug und prompt schwanger wurde.

Tabelle II.

Monat Mai.

	12.	13.	15.	16.	17.	18.	19.	21.	22.	23.	24.	25.	26.
Weiße Maus:	O.	M.	M.	P.	M.	M.	D.	D.	D.	D.	D.	D.	—.
Gelbe Maus:	D.	D.	D.	O.	O.	O.	O.	O.	M.	D.	M.	—	O.
Kopf gelb:	D.	D.	D.	D.	O.	O.	O.	M.	O.	O.	O.	—	D.
Rücken gelb:	M.	D.	D.	D.	O.	O.	O.	O.	O.	D.	D.	—	O.
Schwanz gelb:	M.	D.	O.	O.	—	O.	O.	O.	M.	D.	D.	—	O.

Scheidenabstriche der weißen Maus während der Behandlung mit Luteoglandol.

II c. Injektionsversuche mit Sistomensin Ciba.

Sistomensin ist ein Organpräparat von der Firma Ciba hergestellt. Es ist die Öllösung einer bestimmten Lipoidgruppe, gewonnen aus dem Corpus luteum der Kuh. Nach Angaben von Schubek konnte bei den Versuchen an Ratten und Kaninchen ge-

zeigt werden, daß das Organpräparat subc. in öliger Lösung injiziert, sowohl bei jungen nicht kastrierten, als auch bei ausgewachsenen kastrierten Tieren ein erhebliches Wachstum des Uterus hervorrufen kann. Bei kastrierten weiblichen Ratten rufen einmalige Injektionen von 0,5 ccm einer 2 % igen Lösung von Sistomensin und Olivenöl einen Brunstgang hervor.

Meine Versuche mit Sistomensin habe ich an 4 Kaninchen ausgeführt.

1. Versuchsreihe:

2 Kaninchen erhielten vom 4. 4. bis 8. 4. 4 Tage hindurch täglich 1 ccm = 0,05 gr. Sistomensin sub. injiziert. Einen Tag nach der letzten Injektion wurden sie zum Bock gegeben. Beide Tiere nahmen unter brünstigem Verhalten den Bock sofort an. Die Tiere sind dann innerhalb von 19 Tagen bis zum 28. 4. 8 Mal zum Bock gebracht worden, nahmen aber den Bock nicht wieder an. Sie zeigten ganz das Verhalten trächtiger Tiere. Am 10. 5. warfen beide Tiere. Die Befruchtung hatte offenbar gleich bei der ersten Belegung stattgefunden, und eine temporäre Sterilisierung war nicht eingetreten. Sie warfen 3 bezw. 5 Junge. Auffallend ist die geringe Jungenzahl von 3. Auf den Einfluß des Corpus luteum auf die Zahl der Nachkommenschaft ist von verschiedenen Autoren hingewiesen worden.

2. Versuchsreihe:

Bei den anderen beiden Kaninchen ist während 10 Tagen täglich 1 Ampulle zu 0,05 gr. Sistomensin injiziert worden und zwar vom 4. 4. bis 13. 4. Ein Tier ist während der Versuchszeit aus nichtgeklärten Gründen zugrunde gegangen. Das andere Tier kam am 15. 4., 2 Tage nach der letzten Injektion zum Bock, den es auch sofort annahm. 7 Tage lang wurde das Tier wieder zum Bock gebracht und nahm ihn unter sehr brünstigem Verhalten jedesmal an. Am 23. 4. und 25. 4. verweigerte es den Bock. Am 28. 4., 3. 5. und 9. 5. erfolgte wieder eine Annahme. Am 17. 5. warf das Tier 5 Junge. Hier ist keine Sterilität eingetreten, da am 15. 4., also bei der ersten Belegung die Konzeption erfolgt sein muß.

Ein Ersatztier wurde vom 24. 5. genau in der gleichen Weise behandelt, es erhielt bis zum 3. 6. täglich 1 Ampulle zu 0,05 gr. Sistomensin. Am 6. 6., 3 Tage nach der letzten Injektion, kam es

zum Bock. Die Belegung wurde jedoch verweigert. 4 Tage hindurch bis zum 10. 6. kam das Tier täglich zum Bock und während 27 Tagen, vom 10. 8. bis zum 7. 7., nur jeden 2. Tag. In der ganzen Zeit hat es den Bock nur am 24. 6. und am 3. 7. angenommen. Die anderen Male wehrte es den Bock mit agressiven und bissigem Verhalten ab. Am 8. 8. erfolgte der Wurf. Hier ist eine fast 7 wöchige Sterilisierung eingetreten. Das Tier befand sich während der ganzen Zeit in einem guten Allgemeinzustand. Auch die 5 Jungen enwickelten sich normal weiter.

Mit einer Gesamtdosis von 0,25 gr. gelang es nicht Kaninchen zu sterilisieren. Bei der Steigerung bis auf eine Gesamtdosis von 0,50 gr. blieb das eine der Versuchstiere fast 7 Wochen steril. Es wäre der Wissenschaft wenig damit gedient, wenn man daraus folgern wollte, daß es sich hier um eine hormonale Sterilisierung bei dem einen Tier handelte. Wir haben es unterlassen, weitere Versuche mit Sistomensin anzustellen, da auch diese Extrakte nicht mit Sicherheit „das Corpus luteum Hormon" enthalten. Sie wurden nur der Vollständigkeit halber durchgeführt, zumal zu der Zeit, als die Versuche begannen, einwandfreies Corpus luteum Hormon nicht zu erhalten war.

Die Versuche dieser 3 Gruppen zeigen aber, wie enorm vorsichtig man bei der Beurteilung von Versuchsergebnissen sein muß. Der Unkritische kann aus der Fülle der negativen und positiven Ergebnisse letzten Endes alles das herauslesen, was er sich gerade wünscht. Die sogenannten positiven Ergebnisse können bei dieser kleinen Versuchszahl auf eine sehr einfache Lösung gebracht werden. Es ist möglich, daß die Tiere allgemein geschädigt wurden. Außerdem braucht man nur jeden Tierzüchter zu fragen, er wird einem bestätigen können, daß nie mit einer 100 % igen Sicherheit bei den einzelnen Tieren nach dem Deckakt eine Schwangerschaft eintritt.

Die bisher behandelten Präparate, Ovarialopton, Luteoglandol und Sistomensin, sind in ihrer Zusammensetzung nicht rein und in ihrer Wirkung nicht austestiert gewesen. Erst durch die Versuche von Corner und Clauberg ist es möglich gewesen, Präparate herzustellen, die diesen Anforderungen entsprachen. Hierzu gehören das Luteogan von Henning und das Luteohormon oder Proluton von Schering und Kahlbaum.

d. Injektionsversuche mit Luteogan.

Luteogan (Henning) enthält das Corpus luteum Hormon in öliger Lösung. Die Standardisierung erfolgt nach dem Verfahren von Corner, wobei seine Wirksamkeit an geschlechtsreifen, kastrierten Kaninchen, die mit Follikelhormon vorbehandelt worden sind, festgestellt wird. Clauberg gibt an, daß es nur die Hälfte der angegebenen Dosis Corpus luteum Hormon enthielt, wenn er es in der von ihm beschriebenen Weise austestierte. Jedoch war es das einzige Präparat, in dem er Corpus luteum Hormon nachweisen konnte. Die andern in den Handel gekommenen Präparate enthielten meistens nur Follikelhormon.

Ich behandelte 2 Kaninchen mit Luteogan. Das erste Kaninchen erhielt während 5 Tagen am 24. 4. 27. 4., 28. 4., 29. 4. und 30. 4. jeden Tag 1 Ampulle = 1 K. E. Luteogan, im ganzen also 5 Ampullen. Das Tier kam 2 Tage nach der letzten Injektion, am 2. 5., zum Bock. Es hat sich sofort belegen lassen. Auch am 3. 5. hat es den Bock angenommen. 25 Tage lang bis zum 30. 5. wurde es alle 2 Tage zum Bock gegeben und hat den Bock noch am 9. 5., 18. 5., 20. 5., 21. 5., 25. 5. angenommen. Am 3. 6. erfolgte der Wurf von 5 normalen Jungen. Eine temporäre Sterilisierung ist nicht eingetreten, da die Konzeption ungefähr am 3. 5. erfolgt sein muß.

Das 2. Tier wurde mit 6 Ampullen Luteogan subc. behandelt. Die Injektionen wurden am 8. 5., 9. 5., 10. 5., 11. 5., 12. 5., und 13. 5. ausgeführt. Bei jeder Injektion erhielt es 1 ccm = 1 K. E. Es hat den Bock gleich am 2. Tage nach der letzten Injektion, am 15. 5., angenommen.

5 Tage lang bis zum 20. 5. wurde das Tier täglich zum Bock gegeben. Vom 20. 5. ab kam es nur alle 2 Tage zum Bock 21 Tage hindurch bis zum 12. 5. Es hat den Bock in der ganzen Zeit nie verweigert. Am 14. 6. warf es 5 normale Junge, die sich gut weiterentwickelten. Eine temporäre Sterilisierung ist nicht eingetreten, denn das Tier mußte gleich bei der ersten Belegung am 15. 5. konzepiert haben.

Bei beiden Tieren ist es trotz des austestierten Präparates nicht zu einer Sterilisierung gekommen. Die höchste Dosis, die gegeben wurde, betrug 6 K. E. Diese Dosis wird für das Kaninchen viel zu

gering sein, um einen Erfolg damit zu erzielen, zumal das Luteogan, wie Clauberg betonte, nur die Hälfte der angegebenen Hormonmenge enthält.

e) Injektionsversuche mit Luteohormon oder Proluton.

Das Proluton (Schering und Kahlbaum) wird aus tierischen Gelbkörpern hergestellt. Es ist per os unwirksam, da es gegen Verseifung sehr empfindlich ist. Nur in öliger Lösung ist es haltbar. Die Testierung erfolgt nach dem Test von Clauberg.

Infantile Kaninchen von 600 gr. Körpergewicht werden mit 8×10 Mäuseeinheiten Follikelhormon vorbereitet.

Dann wird Corpus luteum Hormon injiziert. Diejenige geringste Gesamtdosis, welche auf 5 gleiche Einzeldosen verteilt, die vollständige Umwandlung der vorher proliferierten Uterusschleimhaut bewirkt, definiert Clauberg als eine Kaninchencinheit = 1 K. E.

Meine Injektionsversuche mit Proluton führte ich zunächst an 4 Kaninchen aus. Später ist noch ein Kaninchenversuch mit Proluton angestellt worden.

1. Versuchsreihe:

2 Kaninchen erhielten am 4. 4. und 5. 4. je 1 ccm = 1 K. E. Luteohormon subc. injiziert, im ganzen also 2 K. E. Am 6. 4., einen Tag nach der letzten Injektion, wurden beide Tiere zum Bock gegeben. Nach 3 maliger Belegungsverweigerung am 6. 4., 7. 4. und 9. 4. hat das erste Tier den Bock erst am 11. 4. angenommen. Sein Verhalten dem Bock gegenüber war sehr agressiv. Innerhalb von 22 Tagen, vom 11. 4. bis zum 3. 5., ist das Tier jeden 2. Tag zum Bock gegeben worden. Es hat den Bock aber nie mehr angenommen. Am 11. 5. warf es 4 Junge. Diese Jungen entwickelten sich aber nicht normal weiter, sie blieben klein, magerten ab, und das Fell wurde schlecht und zeigte kahle Stellen.

Es ist anzunehmen, daß die Konzeption hier gleich bei der ersten Belegung erfolgt sein muß, am 11. 4. Das 2. Tier aus dieser Versuchsreihe hat den Bock sofort am 6. 4. angenommen. Auch dieses Tier wurde vom 7. 4. bis zum 3. 5. (24 Tage hindurch) jeden 2. Tag zum Bock gegeben, und hat den Bock mit Ausnahme von

2 Verweigerungen am 18. 4. und 3. 5. immer angenommen. Dies ist zu beachten, da Tierzüchter behaupten, daß es selten vorkomme, daß trächtige Kaninchen den Bock noch annehmen. Der Wurf erfolgte am 7. 5. Die beiden Jungen, die geworfen wurden, entwickelten sich schlecht und kamen in denselben reduzierten Allgemeinzustand wie die Jungen des 1. Tieres dieser Versuchsreihe. Eine Sterilität war hier überhaupt nicht eingetreten.

2. Versuchsreihe:

Die beiden Kaninchen dieser Versuchsreihe wurden mit 4 ccm = 4 K. E. Lutcohormon behandelt. Sie erhielten am 4. 4., 5. 4., 6. 4. und 7. 4. je 1 ccm = 1 K. E. Beide Tiere wurden am 8. 4., einen Tag nach der letzten Injektion, zum Bock gegeben.

Tier 1 hat den Bock sofort angenommen, während Tier 2 ihn unter sehr bissigem Verhalten abwehrte. Am 10. 4. nahmen beide Tiere den Bock wieder an unter sehr brünstigem Verhalten. Die Tiere kamen jetzt noch am 12. 4., 18. 4., 21. 4., 26. 4., 29. 4., 3. 5., 8. 5., im ganzen also siebenmal, zum Bock. Tier 1 hat den Bock noch einmal am 26. 4. und noch einmal am 29. 4. angenommen. Tier 2 wurde vom 10. 4. ab nicht mehr belegt. Beide Tiere warfen am 11. 5. 8 bezw. 6 normale Junge. Die Konzeption ist mit Wahrscheinlichkeit am 10. 4. anzunehmen. Zu einer Sterilität war es nicht gekommen. Auch die Jungen dieser Versuchsreihe entwickelten sich schlecht weiter.

Die Dosen von 2 und 4 K. E., die in diesen Versuchsreihen gegeben wurden, hatten keinen Erfolg. Diese werden zu gering gewesen sein. Da wir heute die spez. Wirkung des Corpus luteum Hormons kennen, ist es durchaus denkbar, daß mit Steigerung der Dosis eine hormonale Sterilisierung in dem Sinne durchgeführt werden kann, daß die Tiere in den Zustand der Scheinschwangerschaft kommen. Durch das zugeführte Plus des Corpus luteum Hormon bricht die Sekretionsphase nicht ab, sondern sie wird erhalten und weiter gefördert wie in der Gravidität. In dem Moment aber, in dem dieses Plus an Hormon aufhört, wird die künstlich verlängerte Sekretionsphase abgebrochen. Es wird prompt ein neuer Zyklus einsetzen müssen.

Von diesem Gedanken ausgehend wurde ein letzter Kaninchenversuch angesetzt und dem betr. Tier täglich 2 K. E. Proluton zu-

geführt. Im ganzen erhielt das Tier 40 K. E. Das ist eine Dosis, die man braucht, um die proliferierte Uterusschleimhaut des Weibes in die Sekretionsphase überzuführen. Das Tier blieb für die Dauer der Behandlung steril, und es zeigte im Uterus eine mächtige Wucherung der in der Transformationsphase befindlichen Schleimhaut (Deziduome). 10 Tage nach der Behandlung wurde es wieder schwanger.

Hervorgehoben werden muß, daß mit dieser Art der Behandlung das Ei bezw. die Eier nicht geschädigt werden. Es wird nur in den normalen Ablauf des Zyklus künstlich eingegriffen.

D. Schlußbetrachtungen.

Die Zusammenfassung sämtlicher Ergebnisse zeigt, daß von 25 Versuchstieren, Kaninchen und Mäusen, (die zugrunde gegangenen Tiere sind nicht berücksichtigt worden) nur 8 Tiere ein positives Resultat aufwiesen.

2 Kaninchen, bei denen Transplantionsversuche aus der 1. Hälfte der Schwangerschaft vorgenommen wurden, zeigten keine Sterilität.

2 Kaninchen, mit Ovarien aus der 2. Hälfte der Schwangerschaft implantiert, ergaben eine 6 wöchige Sterilität.

3 von 5 Mäusen mit Ovarialopton behandelt, wiesen eine Sterilität von 7 Tagen, 10 Wochen und 14 Wochen auf. Eine von 5 Mäusen, der Luteoglandol injiziert worden war, war 85 Tage hindurch steril.

2 Kaninchen mit Luteogan und 4 Kaninchen mit Proluton behandelt wurden sofort befruchtet.

1 von 4 Kaninchen, das im ganzen 0,50 gr. Sistomensin bekommen hatte, blieb 7 Wochen steril.

Schließlich hat ein mit 40 K. E. Proluton behandeltes Kaninchen während der Behandlung überhaupt nicht geworfen.

Eine kritische Beurteilung haben die pos. Ergebnisse schon in den einzelnen Abschnitten erfahren. Es wäre jetzt noch ein Wort über die Deutung der Mißerfolge zu sagen.

Mißerfolge können aber durchaus auftreten, wenn man das Corpus luteum Hormon in einer Zyklusphase gibt, in der es noch

nicht wirken kann. Nach den Untersuchungen von Clauberg, Allen und anderen wissen wir, daß das Hormon nur angreifen kann, wenn die Uterusschleimhaut bereits die Höhe der Proliferationsphase erreicht hat. Wenn Clauberg erwähnt, daß die hormonale Sterilisierung auch innerhalb des Zyklus durch künstliche Zufuhr eines pathologischen Plus an Hormon zu einer für dieses Hormon unspezifischen Zeit möglich sein muß, so können wir ihm nur beipflichten.

Ebenso weist Mahnert darauf hin, daß es unter Berücksichtigung des Zeitpunktes der Ovulation möglich sein müsse, diejenige Dosis des Corpus luteum Hormons zu ermitteln, die lediglich den Follikelsprung hemmt, ohne das Follikelwachstum durch Hyperhormonisierung zu hemmen.

Nach den neuesten Anschauungen können wir uns die Tätigkeit des Ovars nur in seiner Beziehung zum Hypophysenvorderlappen vorstellen. Als man noch die Einheitlichkeit der Ovarialhormone annahm, hatte man mit diesem Hormon Zellveränderungen in der Hypophyse feststellen können. Die Tatsache, daß es sich hier um zwei verschiedene Hormone handele, brachte die Aufgabe, die Wirkung jedes dieser Hormone auf die Hypophyse zu untersuchen.

Schon Mahnert wies an Hand von Versuchen, die er bei Kaninchen zum Zwecke der hormonalen Sterilisierung ausführte, darauf hin, daß das Corpus luteum Hormon indirekt auf das Follikelwachstum wirkte, da es ein Antoginist des Hypophysenvorderlappen Hormons sei.

Siegmund hat zur Klärung dieser Frage Versuche an Meerschweinchen vorgenommen. Er konnte zeigen, daß mit Aufhören der Corpus luteum Wirkung die follikelreifende Kraft der Hpophyse abgeriegelt sei, und daß das Follikelhormon die Prolankomponente A, das Corpus luteum Hormon die Prolankomponente B begünstige.

Neuerdings hat Clauberg aus der Kastratenhypophyse bei Ratten durch Zufuhr von Prolution einen normalen Hypophysenvorderlappen erhalten. Vielleicht wirken die zugeführten Corpus luteum Dosen zum Zwecke der hormonalen Sterilisierung überhaupt nicht direkt auf das Ovar, sondern werden nur über Veränderungen an der Hypophyse wirksam und erhalten auf diesem Wege den Zustand der Scheinschwangerschaft.

Die hormnale Sterilisierung mit Corpus luteum Hormon ist wie jede andere hormonale Sterilisierung reversibel, d. h. sie dauert nur solange an, solange die Wirkstoffe gegeben werden. Hört dieses Plus an Hormonen auf, so kann der Organismus wieder empfangen.

Praktisch kommt eine solche Sterilisierung überhaupt nicht in Frage, weil es ärztlich unverantwortlich ist, eine Frau in den Zustand der Scheinschwangerschaft zu versetzen mit der Aussicht, nur für kurze Zeit nicht empfangen zu können.

Außerdem bedenke man, daß man zur Gewinnung einer K. E. 15 Schweineovarien benötigt, und 35 K. E. nötig sind, um die proliferierte Uterusschleimhaut des Weibes in die Sekretionsphase überzuführen. Selbst wenn keinerlei ärztliche Bedenken vorhanden wären, wäre eine hormonale Sterilisierung mit Corpus luteum Hormon wirtschaftlich garnicht durchzuführen. Es mag kurz erwähnt werden, daß Butenandt neuerdings berichten konnte, daß es ihm gelungen ist, einen Sterinkörper zu gewinnen aus der Sojabohne, der eine ausgesprochene Corpus luteum Wirkung hat. Der gleiche Forscher gibt auch die Konstitutionsformel $C_{21} H_{30} O_2$ bez. $C_{20} H_{28} O_2$ für das Corpus luteum Hormon bekannt.

So interessant die Frage der hormonalen Sterilisierung auch sein mag, sie ist praktisch zur Zeit noch nicht zu verwerten.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Professor Dr. E. Kehrer für die Übernahme des Correferates meinen ergebensten Dank auszusprechen. Herrn Professor Dr. Neumann möchte ich ebenfalls hier meinen ergebenen Dank für die liebenswürdige Überlassung des Themas und für die bereitwillige Unterstützung und reiche Anregung beim Ausführen der Versuche sagen.

E. Literaturverzeichnis.

Allen, E. Amer. J. Anat. Nr. 30 — 1922.

— Physiologie des Corpus luteum Ref. Ber. Bd. 19 — S. 175 — 1930.

Allen und Doisy. Amer. J. Anat. med. Assoc. 1923.

Aschheim, S. und Zondek, B. Exp. Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums. Klin. Wo. Nr. 29 — S. 1388 — 1925.

Aschoff. Zur Nomenklatur des Corpus luteum. Zbl. f. Gynäk. Nr. 21 — 1926 —.

Aschheim, S. Der Scheidenzyklus der weißen Maus als Testobjekt zum Nachweis des Ovarialhormons. Klin. Wo. Nr. 22. — S. 979 — 1921.

Butenandt. Zur Physiologie und Chemie der Sexualhormone. Verhandlungen des 46. Kongresses der Innern Medizin.

Biedl, A. Über die Wirkstoffe des Ovars. Arch. f. Gyn. Bd. 132 — S. 173 — 1927.

Börner, R. und Klink, F. Morphologische Beziehungen zwischen Corpus luteum und Follikel Apperat. Mscnr. f. Gebh Nr. 90 — S. 209 — 1932.

Bondi und Neurath. Über exp. Hyperfeminismus. Wien. Klin. Wo. Jg. 35 — S. 520 — 1922.

Cabiglio, B. Sulla steril mediante inneste ovarii. Ref. Ber. Bd. 8 — S. 290 — 1925.

Candela. Über die Sterilisierung mittels Einpflanzung von Ovarien. Folia gynaecol. Bd. 20 — S. 335 — 1924.

— Die Wirkung des Follikel- und Corpus luteum Hormons und Mammaextrakt auf Verlängerung der Schwangerschaft. Ref. Ber. Bd. 21. — S. 103 — 1931.

Clauberg, C. Exp. Untersuchungen eines Mäusetestes für das Hormon des Corpus luteum. Zbl. f. Gyn. Nr. 44 — S. 1154 — 1930.

— Zur exakten Testierung des spez. Hormons de Corpus luteum. Klin. Wo. Nr. 42 — S 1949 — 1931.

— Die weiblichen Sexualhormone — Julius Springer — Berlin 1933.

Clauberg, C. Follikel und Luteohormon in ihrer Rückwirkung auf den Hypophysenvorderlappen. Klin. Wo. Nr. 4 — S. 119 — 1935.

Corner, W. und Allen, E. Durch Corpus luteum Extrakt aufrecht erhaltene Gravidität nach sehr frühzeitiger Kastration. Ref. Ber. Bd. 15 — S. 175 — 1930.

Cotte und Pallot. Einfluß des gelben Körpers auf den Brunstzyklus. Ref. Ber. Bd. 15 — S. 9 — 1929.

Engelhardt, E. Zur Kenntnis des Wirkstoffes des Corpus luteum. Arch. f. Gyn. Nr. 148 — S. 1923.

Erhardt, K Beitrag zum Vorkommen des Corpus luteum Hormons. Münch. Med. Wo. Nr. 23 — S. 869 — 1934.

Fels, E. und Slotta. Die Reindarstellung des Hormons des Corpus luteum. Klin. Wo. Nr. 34 — S. 1207 — 1934.

Fels, E. Zur Frage des Corpus luteum Hormons und seines spez. Testes. Zbl. f. Gynäk. 55 — 1931.

Fraenkel, L. Die Funktion des Corpus luteum. Arch. f. Gyn. Nr. 68 S. 348 — 1903.

— Neue Exp. zur Funktion des Corpus luteum. Arch. f. Gyn. Nr. 91 S. 705 — 1910.

— Corpus luteum Cyste und Corpus luteum persistenz. Dtsch. med. Wo. Nr. 58 — S. 2017 — 1927.

— Über das weibliche Sexualhormon. Zbl. f. Gynäk. Nr. 31 — S. 1250 1922.

— Sterilisierung und Konzeptionsverhütung. Arch. f. Gyn. Nr. 144 — S. 86 — 1930.

— Physiologie der weiblichen Genitalorgane. Im Handb. der Biol. u. Pathol. des Weibes, von Halban Seitzl. 1924.

Frizzi, L. Die zeitweise hormonale Sterilisierung des weibl. Organismus. Ref. Ber. Bd. 17 — S. 808 — 1930.

Graber, Howard, T. und Russell, A. Cowles. Effekt of Corpus luteum Extrakt in suppressing ovarian activiti in the Rat. Ref. Ber. Bd. 22 — S. 42 — 1932.

Gley, P. Sur l'inhibition de ovulation par le corps jaune. Ref. Ber. Bd. 14 — S. 169 — 1928.

— Sur l'extraction de l'hormon du corps jaune. Ref. Ber. Bd. 14 — S. 360 — 1928.

— L'hormon du corps jaune. Ref. Ber. Bd. 15 — S. 640 — 1929.

Gostimirovic, D. und Krämer, G. O. Untersuchungen über die tem. hormonale Sterilisierung. Zbl. f. Gynäk. Nr. 48 — S. 2892 — 1932.

Greil, A. Veto gegen die ovarielle, temporäre Sterilisierung. Erwiderung an Haberlandt. Zbl. f. Gynäk. Nr. 16 — S. 862 — 1925.

Haberlandt, L. Über hormonale Sterilisierung des weibl. Tierkörpers. Münch. med. Wo. S. 1577 — Nr. 49 — 1921.

— Über hormonale Sterilisierung weibl. Tiere durch supc. Transplantation von Ovarien trächtiger Weibchen. Pflügers Archiv Bd. 194 — S. 235 — 1922.

— Über hormonale Sterilisierung weibl. Tiere (Injektionsversuche mit Corpus luteum-, Ovarial- und Plazentaopton). Klin. Wo. S. 1938 — Nr. 42 — 1923 und Pflügers Archiv, Bd. 202 — S. 1 — 1923.

— Über hormonale Sterilisierung des weibl. Tierkörpers. Ein Beitrag zur Lehre von der inneren Sekretion des Eierstockes und der Pla-

zenta. Abderhaldens Fortschr. der naturw. Forschung — 12 H. 1. Urban und Schwarzenberg, Wien. Berlin 1924.

— Über hormonale Sterilisierung weibl. Tiere. (Fütterungsversuche mit Ovarial- und Plazentaopton). Münch. med. Wo. S. 49 — Nr. 2 1937 — und Pflügers Archiv, Bd. 216 — S. 525 — 1927.

— Hormonale Sterilisierung weibl. Tiere. Zbl. f. Gynäk. S. 1418 — Nr. 23 — 1927. Wiener Klin. Wo. 1928 — Nr. 16.

Halban und Köhler. Beziehungen zwischen Corpus luteum und Menstruation. Arch. f. Gyn. Nr. 103 — S. 575 — 1914.

Haterius und Pfiffner. Soc. exp. biol. a med. 26. 818 — 1929.

Herrmann, E. und Stein, M. Über die Wirkung eines Hormons des Corpus luteum auf männl. und weibl. Keimdrüsen. Wien. Klin. Wo. Nr. 25 — S. 778 — 1916.

Hissaw, Meyer, Weichert. Proc. soc. exp. biol. a med. 25 — S. 754 1928.

Horneffer, L. und Meyerhoff, K. Zur Frage der hormonalen Sterilisierung. Zbl. f. Gynäk. S. 473 — 1931.

Imperato, E. La sterilisation de l'ovaire par le corps jaune et insuline. Ref. Ber. Bd. 15 — S. 770 — 1929.

Kennedy, W. P. Corpus luteum extrakts and ovulation in the rabbit. Ref. Ber. Bd. 10 — S. 555 — 1926.

Knaus, H. Über hormonale Sterilisierung der weibl. Tiere. Pflügers Archiv Bd. 203 — S. 394 — 1924.

— Zur Physiologie des Corpus luteum. Arch. f. Gyn. 141 — S. 374 — 1930.

Köhler, R. Zur Frage der hormonalen Sterilisierung weibl. Tiere. Zbl. f. Gynäk. Nr. 41 — S. 2424 — 1924.

Krämer, G. O. Exp. Studie der temp. Sterilisierung nach Haberlandt. Arch. f. Gyn. Nr. 154 — S. 459 — 1933.

Lipschütz, A. Hyperfeminierung und protrahierte Brunst. Pflügers Archiv Bd. 211 — S. 697 — 1926.

Loeb, L. Über die Bedeutung des Corpus luteum für die Periodizität des sexuellen Zyklus beim weibl. Säugetier. Dtsch. med. Wo. Nr. 1 S. 17 — 1911.

Lotze, A. Die temporäre Sterilisierung des weibl. Tierkörpers. Archiv f. Frauenk. und Konstitutionsf. Bd. 17 — H. 1 — 1931.

Mahnert, A. Weitere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Ovar, zugleich ein Beitrag zur Frage der hormonalen Sterilisierung. Zbl. f. Gynäk. Nr. 46 — S. 2883 — 1930.

Mahnert und Siegmund. Störungen des Zyklus durch Hyperhormonisierung der weibl. Säugetiere. Mschr. f. Geburtsh, S. 91 — 1930.

Macht, A. J., Stickels, A. E., Seckinger, D. L. Wirkung von Corpus luteum- und Eierstocksextrakten auf die Brunst des Meerschweinchens. Ref. Ber. Bd. 16 — S. 211 — 1929.

Mandelstamm, A. und Tschaikowsky, W. K. Hormonale Sterilisierung der weibl. Säugetiere. Zbl. f. Gynäk. Nr. 41 — S. 3004 1931.

Meyer, R. Über Corpus luteum und Menstruation in ihrer zeitlichen Zusammengehörigkeit. Zbl. f. Gynäk. Nr. 2 — S. 50 — 1913.

— Über den Zusammenhang der ovariellen und uterinen Funktion. Zbl. f. Gynäk. Nr. 25 — S. 1345 — 1925.

— Ovulation, Corpus luteum Bildung und Menstruation in ihrer Zusammengehörigkeit. Arch. f. Gyn. Nr. 113 — S. 293 — 1920.

— Über die erste Anlage der menschl. Keimdrüse. Arch. f. Gyn. Nr. 149 — 1932.

— Über Funktion des Ovars insbes. des Corpus luteum. Berichte der gesamten Gyn. u. Gebh. Bd. 13 — S. 241 — 1928.

Miller, J. W. Die normale Anatomie und Physiologie des Eierstocks. Handb. f. Gyn. von Veit Stoeckel 1. 1. Hälfte 1930.

Naeslund, J. Neue Folge, 26. S. 157 — 1921. Ref. Ber. Bd. 9. S. 123 1921.

Neumann, H. O. Morphologische Untersuchungsmethoden der Eierstöcke.

— Exp. Untersuchungen zum Antagonismus der Eierstöcke. Arch. f. Gyn. 1931.

Nowak, J. Zeitl. und kausale Beziehungen zwischen Geburt, Ovulation und Menstruation. Zbl. f. Gynäk. Nr. 47 — S. 1697 — 1921.

Papanicoulao, G. N. A specific inhibitory hormonal of corpus luteum. Ref. Ber. Bd. 10 — S. 699 — 1926.

Parkes, A. S. Die Rolle des Corpus luteum in der Fortdauer der Schwangerschaft. J. of Physiol. 65. — 1928.

— Proc. roy. soc. London 104 — 171 — 1929.

Pearl, R. und Surface, E. M. J. of biol. chem. 19 263.

Pitaro, St. Exp. Beitrag zum Studium des Corpus luteum und dessen Einfluß auf Schwangerschaft und auf das Stillen. Ref. Ber. Bd. 20 S. 417 — 1931.

Reiprich, W. Hyperovaria und Gestation. Klin. Wo. Nr. 31 — S. 1449 1929.

— Exp. Hyperfeminismus, seine Bedeutung für weibl. Generations- und Gestationsvorgänge. Arch. f. Gyn. Nr. 141 — S. 27 — 1929.

Sakkaroff, G. P. und Pavlenkow, S. M. Les corps jaune des femelles gravides consideré comme inhibiteur de la conception. Ref. Ber. Bd. 15 — S. 766 — 1929.

Schroeder, R. von Möllendorffs Handb. der mikr. Anat. 7 — 1930.

— Der Menstruationszyklus des Weibes und seine Störungen. Handb. f. Gyo. von Veit-Stoeckel. 1, 2. Hälfte 1926.

Siegmund, H. Der monatliche Zyklus und seind hormonale Beeinflussung. Wiener Klin. Wo. Nr. 6 — 1928.

— Untersuchungen über das Bestehen wechselseitiger Beziehungen

zwischen Ovarien und Hypophysenvorderlappen. Zbl. f. Gynäk. Nr. 15 — S. 593 — 1932.

Tuisk, R. Protracted oestrus incluced by ovarien extracts. Ref. Ber. Bd. 13 — S. 408 — 1928.

Uhlmann, F. Gibt es eine hormonale Beeinflussung des Geschlechts. Med. Klin. Nr. 28 — S. 1088 — 1928.

Winter, E. Beitrag zur Innersekretion des Corpus luteum. Arch. f. Gyn. Nr. 141 — 1930.

Wislanski, K. Das Problem der zeitweisen Sterilität. Ref. Ber. Bd. 18 — S. 494 — 1930.

Zschokke. Die Unfruchtbarmachung des Rindes, ihre Ursachen und Bekämpfung. Zürich 1900.

Lebenslauf.

Am 29. 9. 1909 wurde ich als älteste Tochter des Bergingenieurs Albert Scheifler in Hohenlohehütte, Kreis Kattowitz geboren. Ich besuchte zunächst die Mädchenmittelschule in Kattowitz und ging dann in das Lyzeum in Laurahütte. Nach der Vertreibung meiner Eltern aus Polnisch-Oberschlesien ging ich auf die Städtische Mittelschule in Militsch. Mein Abitur legte ich 1928 an der Aufbauschule in Oels ab. Ich begann mein Studium in Jena, studierte dann in Innsbruck und bestand in Marburg 1930 mein Physikum. Während der klinischen Semester studierte ich in: Breslau, Kiel, Wien und legte 1934 in Marburg mein Staatsexamen ab. Mein praktisches Jahr begann ich am 6. 2. 34 im Landkrankenhaus in Arolsen. Seit 1. September 34 bin ich als Medizinal-Praktikantin an der Universitäts-Nervenklinik in Marburg beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren:

Alverdes, Anschütz, Arzt, Bauer, Brücke, Dehmel, Dittler, Freudenberg, Göppert, Grüter, Hahn, Hajek, Hamburger, Hildebrand, Jagic, Jores, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kraul, Kutscher, Maurer, Neumann, Plate, Pick, Pfannenstiehl, Pötzel, Renner, Rüte, Sieverts, Siegelbauer, Schittenhelm, Schumacher, Schwenkenbeyher, Uffenorde, Verse, Wien.